

Année 1936

N°

493

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RABITZ Herscu

Né le 13 Décembre 1909, à Piatra (Roumanie)

**Contribution à l'Etude
de la Substance d'Oriel**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1936

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RABITZ Herscu

Né le 13 Décembre 1909, à Piatra (Roumanie)

**Contribution à l'Etude
de la Substance d'Oriel**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN. M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET

Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LÈREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUYAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale et orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Professeur sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.).. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPMEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN.. .. Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neuro-psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI		BROCQ.	Clinique chirurgicale. (suite)
ALAJOUANINE		LADENAT	
AUBERTIN		GATELLIER	
BRULE		HEITZ-BOYER	
Chabrol		MOURE	
CHIRAY	Clinique médicale.	QUENU	
DONZELOT.		SCHWARTZ	
DUVOIR		VELTER	
LIAN			
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT		GUÉNIOT.	Clinique obstétricale.
SÉZARY.		LE LORIER.....	
		LEVY-SOLAL ..	
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.
RUFFE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE
A MON PERE

*Je dédie ces quelques pages, léger
témoignage de mon profond amour
filial, et de mon infinie reconnais-
sance pour tous les sacrifices
qu'ils se sont imposés pour moi,
pendant de longues années.*

A MES SŒURS.

A MES FRERES.

A MA BELLE-SŒUR.

MEIS ET AMICIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT,
Professeur de clinique des maladies cutanées
et syphilitiques
Officier de la Légion d'honneur

*En remerciement du grand hon-
neur qu'il nous a fait de bien
vouloir accepter la présidence de
cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK
Médecin de l'Hôpital Broca
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous confier le
sujet de cette thèse, ainsi que les
documents de ses travaux.
Qu'il vuille bien recevoir l'hom-
mage respectueux de toute notre
gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. SIDI
Assistant à l'Hôpital Broca

*Qui nous a guidé dans notre tra-
vail par ses bienveillants conseils.
En témoignage de notre profonde
reconnaissance.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

INTRODUCTION

L'étude de la sensibilité individuelle a pris ces dernières années une importance de premier plan en pathologie générale.

De nombreux tests ont été proposés pour mettre en évidence cette sensibilité; cuti-réactions, intradermo-réactions, enfin des épreuves indirectes ; Prausnitz et Küstner, Dale, etc...

Une de ces épreuves indirectes a connu ces dernières années une certaine vogue.

On sait, en effet, que la théorie de l'allergie, conflit antigène-anticorps, s'est heurté à une contradiction fondamentale, l'existence de manifestations réactionnelles, obtenues avec des cristalloïdes ou des agents physiques ne comportant pas d'anticorps. Aussi a-t-on été conduit à penser que le complexe antigène-anticorps était réalisé à la faveur d'une substance intermédiaire qu'il s'agissait de mettre en évidence.

En 1928, Oriel signale dans les urines des malades allergiques l'existence de cette substance intermédiaire et démontre qu'elle est spécifique et d'un grand intérêt pratique, aussi bien au point de vue tests que thérapeutique.

De nombreux auteurs s'intéressèrent à la question. Mais les travaux d'origine différente, n'arrivent pas aux mêmes conclusions, les uns confirment les résultats d'Oriel, les autres, au contraire, nient l'action spécifique de la substance P.

Nous nous proposons de rapporter les résultats obtenus dans le service du D^r Tzanck, grâce aux documents qu'il a bien voulu nous confier.

Cette étude sur la substance d'Oriel n'aura toute sa valeur qu'en raison de tests positifs capables de mettre en évidence l'état de sensibilisation, d'allergie ou d'intolérance. Peu importe le terme. C'est le fait qui importe en matière de contrôle. Encore faut-il que ces contrôles aient une valeur réelle.

C'est précisément ce que nous nous proposons d'étudier en ce qui concerne la substance d'Oriel.

Après avoir exposé l'historique et la méthode d'extraction de la substance d'Oriel, nous exposerons :

- 1° Propriétés physico-chimiques ;
- 2° Propriétés biologiques avec la posologie et réactions cliniques de la substance d'Oriel ;
- 3° Etude critique :
 - a) Spécificité de la substance d'Oriel ;
 - b) Résultats obtenus par les auteurs ;
 - c) Place de la substance d'Oriel parmi les autres méthodes de désensibilisation et thérapeutique ;
- 4° Observations ;
- 5° Conclusions.

HISTORIQUE

La sécrétion rénale est complexe. Le rein ne se borne pas à concentrer seulement l'urée et les sels. Les travaux de Zondek ont rendu évidente l'élimination des hormones. On est en droit de penser aujourd'hui que l'urine est, au point de vue qualificatif, une image fidèle des complexes humoraux. De là à chercher à y retrouver les substances nocives accidentellement circulantes il n'y a qu'un pas qui a été souvent franchi.

Le Prof^r Gougerot, le premier, montra la sensibilisation des malades aux poisons extraits de leur propre urine.

Après Charpy, Wildbolz, de Berne, avait en 1919 obtenu chez les tuberculeux des réactions positives après injections dermiques de leur propre urine. Wildbolz pensait que les tuberculeux évolutifs éliminent de la tuberculine par les urines.

En 1929, Jausion avait, dans un but de désensibilisation, fait des injections progressives d'urine pour « accoutumer l'organisme aux endoantigènes insaisissables » par une « méthode qui permet d'exploiter la concentration de poisons tissulaires par les reins ».

On voit donc que même avant Oriel on pensait déjà qu'il existait dans les urines des malades atteints des maladies allergiques, la substance provocatrice de paroxysmes. Oriel se proposait de l'en extraire de l'urine cette substance provocatrice de paroxysmes dans les maladies allergiques. Il estimait qu'elle était présente dans l'extrait éthéré des urines émises au cours de paroxysmes. Ainsi Oriel et un autre auteur anglais, Barber, ont, les premiers, extrait de l'urine d'asthmatiques, en 1928 (par une technique que nous exposerons un peu plus loin), un mystérieux précipité blanc doué des propriétés antigéniques tout à fait curieuses. Les travaux anglais qui ont suivi ceux d'Oriel et Barber n'ont pas tous donné un résultat favorable et une curieuse controverse s'est instituée :

En 1930, Oriel émet sa fameuse conception sur le nouveau corps qu'il a extrait de l'urine, à savoir : ce corps existe seulement dans les urines des malades allergiques, il est spécifique et se comporte comme un antigène spécifique responsable de l'état de sensibilisation considéré. De plus, c'est une substance azotée inconnue du groupe de protéoses et qu'il a appelée substance P, connue depuis sous le nom de « substance d'Oriel » ou de « protéose d'Oriel ». Donc cette substance d'Oriel serait une notion nouvelle et d'un grand intérêt pratique, surtout qu'Oriel, en collaboration avec Barber, prétend avoir obtenu des succès thérapeutiques dans les maladies allergiques.

En 1932, Freeman s'élève contre la conception d'Oriel, en montrant la non spécificité de la substance

P, les réactions cutanées étant positives aussi bien chez les sujets allergiques que chez les sujets normaux. Il rejette ainsi toute idée d'utilisation thérapeutique de la substance d'Oriel.

En France, M. le docteur Tzanck, sur le conseil de M. le docteur Darier, a repris, dès 1929, une série de contrôles de ces travaux. Les résultats ont été exposés à la société de dermatologie, ils ne concordaient pas avec ceux d'Oriel et Barber. La spécificité de la substance d'Oriel était discutable.

En 1932, les auteurs lyonnais J. Gaté, H. Thiers et P. Cuilleret ont entrepris une étude systématique sur la substance d'Oriel. En modifiant la méthode d'extraction de cette substance, leurs travaux de contrôle confirment les faits annoncés par Oriel et Barber, et ils obtiennent des réactions cutanées positives et de bons résultats thérapeutiques.

Clément Simon, poursuivant les recherches sur la substance d'Oriel avec une technique très semblable à celle des auteurs lyonnais, arrive presque aux mêmes résultats. Ses recherches sont exposées dans la thèse de J. Royer, en 1935, qui conclut à l'intérêt thérapeutique de la substance d'Oriel, surtout dans les accidents de la chimiothérapie.

A la séance de la Société de Dermatologie consacrée à l'étude des tests d'intolérance (janvier 1935), MM. Tzanck, Cachin et Mlle Dobkewitch signalaient combien les résultats qu'ils avaient obtenus étaient en désaccord avec les espoirs fondés sur cette méthode.

Deux auteurs de Strasbourg, Zorn et A. Labourgade, exposent les résultats de leurs recherches sur la substance d'Oriel, dans la réunion dermatologique de Strasbourg, séance du 17 novembre 1935. Ces auteurs n'ont obtenu aucun résultat thérapeutique par des séries d'injections avec la substance d'Oriel.

M. Tzanck, devant les résultats encourageants signalés récemment par les auteurs lyonnais, a repris de nouveau cette étude avec les modifications de technique proposées par ces auteurs.

Ce sont ces recherches que nous nous proposons d'exposer et d'étudier dans notre thèse.

LA SUBSTANCE D'ORIEL

A. — METHODE D'EXTRACTION

La substance d'Oriel peut être extraite de tous les liquides organiques de l'organisme, tels que : urine, bile, sueurs, exsudats cutanés, etc... Nous n'exposerons que son extraction des urines et de la bile. Ce sont les seuls liquides qui contiennent une substance d'Oriel qui donnerait d'après Thiers des réactions cutanées.

a) *Extraction de la substance d'Oriel de l'urine*

Pour extraire la substance d'Oriel des urines, il faut recueillir les urines émises pendant les paroxysmes pathologiques ; début, état, terminaison avec ou sans crise polyurique.

Ces urines doivent être stériles, il faut se servir d'un récipient contenant du chloroforme ou de l'acide sulfurique à 25 %. On doit rejeter les urines qui sont devenues alcalines par fermentation ou celles qui sont riches en colibacilles.

Oriel traitait ces urines avec de l'éther et obtenait un liquide sirupeux. Il isolait la substance P par précipitation par l'alcool.

H. Thiers a modifié cette méthode d'extraction de la façon suivante :

1° Un volume V d'urines est acidifié avec de l'acide sulfurique à 25 % jusqu'à ce que le papier au rouge Congo vire au bleu. On le secoue violemment avec un volume environ $\frac{V}{2}$ d'éther et on laisse reposer au moins une heure dans une grosse ampoule à décantation.

2° On obtient un liquide inférieur, formé par l'urine acide et un liquide supérieur formé par l'éther contenant du mucus visqueux ; tantôt le mucus est uniformément réparti dans l'éther, tantôt il tend à s'en séparer spontanément. Dans tous les cas, on élimine la couche inférieure formée par l'urine acide.

3° On fait passer la couche supérieure (éther et mucus) dans une capsule de porcelaine et on laisse l'éther s'évaporer complètement à l'abri de la poussière ; le plus simple est de laisser cette évaporation se faire toute seule pendant la nuit dans une boîte. On obtient ainsi un liquide jaune, acide, trouble, contenant des placards brunâtres et friables formés par du mucus.

4° On précipite le volume N de liquide ainsi obtenu par un volume 4 N d'alcool à 95 °. A ce moment, on verse une goutte de phénolphtaléine, puis de la soude concentrée, de façon à ce que si on verse une goutte de plus de soude, le liquide soit franchement rose.

5° Après environ 10 minutes, on filtre sur papier filtre ordinaire monté sur un Büchner et une fiole, on vide le liquide précédent. Le précipité reste sur le filtre et on le lave trois fois avec de l'alcool à 95 jus-

qu'à ce que l'on ait obtenu la neutralité de l'alcool de lavage.

6° On fait sécher à l'étuve à 37° et la substance blanche qui tapisse le filtre est recueillie dans un tube stérile.

7° Cette poudre est entièrement soluble dans une solution de composition :

Phosphate acide de potasse	3 gr. 63
Phosphate de sodium	14 gr. 31
Chlorure de sodium	50 gr.
Eau s. f.	1.000 cm ³

S'il reste des petits flocons en suspension, on les élimine par centrifugation. On répartit la solution en ampoules de 1 cm³ et on en vérifiera la stérilité par culture.

b) Extraction de la substance d'Oriel de la bile

On traite un volume V de bile recueilli par tubage duodénal par un volume 4 V d'alcool à 95° et un volume V d'acide trichloracétique à 30 %. On élimine par centrifugation ou filtration le précipité d'importance variable et on obtient un liquide coloré mais limpide. On ajoute à ce liquide de la lessive de soude concentrée jusqu'au P.H. franchement alcalin à la phénolphthaléine ; il se forme alors un précipité floconneux que l'on recueille par centrifugation et filtration. On le lave à l'alcool et on le sèche à l'étuve. Le précipité est remis en solution dans NaOH N10 et on élimine par centrifugation le résidu insoluble ordinaire-

ment très abondant. On obtient un liquide coloré et limpide.

On le traite par un volume cinq fois plus grand d'alcool à 95° et le précipité obtenu se présente comme une poudre blanche, dont la solution possède les propriétés biologiques de la substance d'Oriel.

PROPRIETES DE LA SUBSTANCE D'ORIEL

A₁ — *Propriétés physico-chimiques*

La substance d'Oriel extraite par la méthode de Thiers se présente sous la forme d'une poudre blanche, amorphe, facilement soluble dans l'eau distillée ou dans du sérum physiologique.

Pour les auteurs anglais, Oriel et Barber, la substance P était une substance azotée du groupe des protéoses. Thiers ne pense pas que la substance d'Oriel soit une substance azotée, de même que Mlle Devillers n'a jamais obtenu, avec la substance d'Oriel, la réaction de buiret et de la xanthroprotéine caractéristiques des protéoses. Donc la conception selon laquelle la substance d'Oriel serait une protéose semble actuellement abandonnée et l'on est encore dans l'incertitude quant à sa composition chimique.

B. — *Propriétés biologiques*

Oriel a démontré que la substance P. était douée d'un pouvoir antigénique, que ce pouvoir antigénique était spécifique et qu'il n'existait qu'au moment des paroxysmes allergiques.

Les auteurs lyonnais J. Gaté, H. Thiers et P. Cuilleret confirment ces propriétés, démontrées par Oriel, de la façon suivante :

1° La substance P répond, en effet, à la définition de l'antigène, c'est-à-dire qu'elle agit sur l'organisme pour en modifier la réaction vis-à-vis d'elle-même, créant ainsi l'état d'allergie. L'intradermo-réaction demeure négative chez le sujet normal. Cependant, elle n'est pas toujours positive chez les malades en état d'allergie.

2° C'est un antigène spécifique, car les résultats positifs des réactions cutanées ne sont obtenus, chez un sujet donné, qu'avec sa propre prothéose et non avec celle d'un individu normal ou présentant une allergie différente. Les auteurs lyonnais poussent encore plus loin cette conception et soutiennent que cette spécificité serait même une spécificité du groupe morbide ; par exemple, la substance d'Oriel provenant d'un asthmatique provoquerait des réactions cutanées chez un autre asthmatique et non chez un sujet atteint d'urticaire.

3° Le pouvoir antigénique de la substance d'Oriel n'existe qu'avec la substance extraite des urines pendant les paroxysmes allergiques.

On voit donc tout l'intérêt de la substance d'Oriel, qui permettrait d'établir d'une part la nature anaphylactique de l'état pathologique et d'autre part, de faire une désensibilisation spécifique à cet état pathologique.

Posologie de la substance d'Oriel

Devant les résultats encourageants au point de vue thérapeutique, les auteurs lyonnais ont institué une posologie de la substance d'Oriel. Cette posologie est exposée dans la thèse de J. Charpy, Lyon, 1934.

Après avoir obtenu la substance d'Oriel avec une dilution à 1 p. 1.000.000 ou à 1 p. 100.000, on fait une exploration complète de la sensibilité cutanée et générale du malade.

On fait ainsi :

- a) Une épidermo-réaction,
- b) Une cuti-réaction,
- c) Une intra-dermo-réaction,

et on note les résultats.

La voie d'introduction de la substance d'Oriel dans un but thérapeutique sera déterminée par les résultats de tests et par l'expression clinique des manifestations habituelles de l'allergie considérée.

Si la sensibilisation est tissulaire, on portera sur les tissus même le traitement. S'il s'agit d'une sensibilisation de la muqueuse, ou d'appareils digestifs, le traitement se fera per os. Si la sensibilité est humorale, on peut employer : les cuti-réactions, la voie sous-cutanée, la voie intra-musculaire, mais jamais la voie intraveineuse. Dans les cas mixtes, on variera le mode d'administration.

On utilisera au début des doses très faibles d'anti-

gène, quelle que soit la voie d'introduction. On commence par 1/4 c.c. à 1 c.c. de dilutions de 1 p. 1.000.000 à 1 p. 10.000. Les doses seront répétées tous les trois ou quatre jours en augmentant progressivement et en tenant compte des réactions provoquées. Ce traitement sera poursuivi longtemps après la guérison apparente des lésions, en faisant jusqu'à 25 injections.

Réactions cliniques dues à la substance d'Oriel

La substance d'Oriel peut déclencher toute une série de réactions qui revêtent des aspects cliniques variés.

En général, le malade éprouve dans la minute qui suit l'injection intra-dermique ou sous-cutanée, des malaises, vertiges, nausées, impressions bizarres, douleurs dans les membres et modifications vaso-motrices du visage.

Il y a d'autres réactions qui sont rares, telles que les réactions focales, les métastases morbides et le grand choc. Le grand choc est dû à l'administration par erreur de la substance d'Oriel par voie intraveineuse (Sézary et Feuillastre).

La réaction focale est la plus fréquente et survient en général après le malaise. Elle consiste dans l'exacerbation des symptômes présentés par le malade ; le prurit est le plus fréquemment constaté, ou bien les éléments éruptifs prennent un aspect plus congestif et deviennent plus visibles. Enfin, on peut constater

des phénomènes nerveux ; tantôt ils se surajoutent à ceux présentés antérieurement par le malade, tantôt ils se substituent à la manifestation pour laquelle le traitement a été constitué, réalisant alors ce que les anciens auteurs connaissaient sous le terme de métastases morbides. Ainsi, des sujets atteints d'eczéma et ayant présenté des crises d'asthme, l'assèchement de l'eczéma par la substance d'Oriel provoque l'apparition de l'asthme.

ETUDE CRITIQUE

Nous exposerons d'abord les arguments de divers auteurs qui s'élèvent contre la spécificité de la substance d'Oriel, puis nous ferons une étude critique de cette spécificité.

A. — *Objections opposées à la théorie d'Oriel*

La théorie d'Oriel a soulevé une série de contestations. Ainsi Freeman, Mauro et Brown, Storn van Leenwen soutiennent :

a) Qu'on obtient une protéose même avec les urines de sujets normaux. Oriel a remarqué lui-même ce fait, mais ce qui serait caractéristique à la substance P ce sont ses propriétés biologiques spéciales, avec tests positifs et résultats thérapeutiques.

b) Les résultats des épreuves cutanées avec la substance P des sujets allergiques seraient inconstants. Oriel a toujours obtenu des réactions cutanées positives. Les auteurs lyonnais obtenaient, au début de leurs recherches sur la substance d'Oriel, des réactions cutanées positives, mais depuis qu'ils ont modifié la mé-

thode d'extraction, leurs réactions cutanées ne seraient pas toujours positives.

c) Les réactions cutanées positives observées avec la substance P n'ont pas de valeur, par suite de la présence d'histamine dans les extraits.

Mais l'histamine donne des réactions positives chez tous les sujets, tandis que la substance d'Oriel donnerait des réactions positives seulement chez les sujets en état d'allergie.

d) La substance d'Oriel serait dépourvue de toute activité thérapeutique. Oriel et les auteurs lyonnais ont obtenu des résultats thérapeutiques satisfaisants mais très inconstants.

B. — *Spécificité de la substance d'Oriel*

D'après les auteurs lyonnais : J. Gaté, H. Thiers, P. Cuilleret, Savy et J. Charpy, la spécificité de la substance d'Oriel se caractériserait par :

a) *Spécificité individuelle.* — La substance P serait caractéristique d'un sujet donné, elle serait individuelle.

Les travaux de contrôle de M. le docteur Tzanck n'ont pas confirmé cette notion. Onze malades ont été étudiés. Chacun d'eux a subi des cuti-réactions avec sa propre substance d'Oriel et celles des dix autres. Si la spécificité de la substance d'Oriel était individuelle et absolue, on devrait, en pareil cas, obtenir pour chaque sujet une réaction positive vis-à-vis de sa propre sub-

stance et négative pour les autres. Il n'en fut rien, et non seulement, dans certains cas, la réaction s'est montrée positive pour la substance d'Oriel d'une autre provenance que celle du sujet en expérience, mais encore, une même substance d'Oriel a pu se montrer négative vis-à-vis du sujet lui-même et positive vis-à-vis d'un autre malade.

b) *Spécificité d'allergène.* — La substance P serait caractéristique de l'allergène qui en a suscité la formation ; la substance née du sérum de cheval serait différente de celle née du sérum de lapin.

c) *Spécificité de symptômes.* — La substance P serait caractéristique d'une manifestation clinique déterminée ; la substance P de l'asthme serait différente de la substance P de l'urticaire.

Les auteurs de Strasbourg ont obtenu des tests positifs chez des malades atteints de prurigo avec une substance d'Oriel provenant d'un asthmatique.

C. — Résultats obtenus

a) *Résultats de tests.* — Les résultats des épreuves cutanées pratiquées par les auteurs lyonnais chez divers malades avec leur propre substance d'Oriel sont les suivants :

1° Dans divers cas de dermatoses allergiques (prurigo de Besnier, prurigo simplex, urticaire, dermatite herpétiforme, etc.), ils ont injecté à chaque malade,

dans le derme, une dilution faible de sa propre substance. Dans la plupart des cas, ils ont obtenu un résultat positif, sous la forme d'une papule utticarienne, d'apparition plus ou moins rapide. La cuti-réaction pratiquée en peau saine, dans les mêmes cas, amène une réaction eczémateuse.

2° Dans un cas de maladie du sérum, donc maladie allergique à antigène connu, l'intradermo-réaction à la substance d'Oriel est positive.

3° Même chez les individus normaux, on peut parfois extraire un précipité par la technique de Thiers, mais les cuti- et intradermo-réactions pratiquées chez les sujets donnent toujours des résultats négatifs.

Les auteurs de Strasbourg obtiennent parfois, dans les mêmes conditions, des résultats positifs:

4° Dans l'asthme vraiment allergique les tests sont positifs.

Les résultats des tests faits par M. le docteur Tzanck ainsi que ceux faits par les auteurs de Strasbourg sont loin des résultats obtenus par Oriel et les auteurs lyonnais. A part quelques tests positifs, ils n'ont obtenu que des échecs. On voit donc que les résultats obtenus par les divers auteurs sont assez discordants.

D'ailleurs, même pour les auteurs lyonnais, la substance d'Oriel est susceptible de donner une intradermo-réaction positive, mais la fréquence de ces cas positifs n'est pas celle indiquée par Oriel. Alors que pour Oriel l'intradermo-réaction positive est la règle,

pour les auteurs lyonnais, elle est une rareté, mais non une exception.

Cela est peut-être dû soit à la différence de la technique de l'extraction ou du dissolvant ; Oriol emploie comme dissolvant la solution d'Evans contenant du phénol, les auteurs lyonnais employant la technique d'extraction de Thiers et utilisent comme dissolvant le sérum physiologique, soit à la divergence dans la lecture des intradermo-réactions ; Oriol les lit dans les heures qui suivent l'injection, alors que les auteurs lyonnais ne considèrent comme positives que celles qui persistent 24 heures.

b) *Résultats thérapeutiques.* — Les résultats thérapeutiques sont assez inconstants même avec des réactions épidermiques positives. L'action thérapeutique de la substance d'Oriel est d'ailleurs très capricieuse. Le plus souvent, la première injection amène une recrudescence des symptômes observés, ou parfois déclanche des équivalents morbides de types différents. Par exemple, chez un malade traité pour de l'urticaire, la première injection déclanche une crise d'asthme.

Les injections suivantes s'accompagnent de réactions de plus en plus faibles et à la longue tout disparaît.

Dans d'autres cas, la première injection apporte d'emblée et immédiatement une amélioration considérable, voire même une guérison complète.

Les auteurs lyonnais ont eu au début de leurs recherches sur la substance d'Oriel de très bons résul-

tats. Cela était dû à la sélection très sévère des malades, ne retenant que les cas où la sensibilisation était certainement en cause. Actuellement, les résultats sont toujours assez favorables, mais loin des résultats obtenus auparavant.

P. Savy et H. Thiers, portant leurs expériences sur 47 observations, ont obtenu des résultats thérapeutiques encourageants. Leurs résultats se résument dans le tableau suivant :

Maladies	Echecs	Amélior.	Guérisons
Eczémas17	5	9	3
Mal de Duhring ..3	1	1	1
Prurigo3	—	1	2
Dermite Médic...4	1	—	3
Eryth. polym.3	—	—	3
Asthme4	1	2	1
Rhume de foin...1	—	—	1
Migraines6	—	3	3
Insuff. hépatiques 6	3	2	1

Donc :

42,5 % de guérisons ;

36,1 % d'améliorations ;

21,4 % d'échecs.

Les travaux de divers auteurs en Angleterre, en Hol-

lande et en France, conduits par les auteurs de Strasbourg Zorn et Labourgade, et à Paris par M. Tzanck, ont soumis les résultats thérapeutiques d'Oriel et des auteurs lyonnais à des vérifications sévères. Et la plupart de ces auteurs ont conclu que la substance d'Oriel ne semblait pas avoir un intérêt thérapeutique.

LA PLACE DE LA SUBSTANCE D'ORIEL PARMI LES AUTRES METHODES DE DESENSIBILISATION

La notion de l'état de sensibilisation est assez récente. Si sa conception est relativement simple, son étude, par contre, est complexe, car sous un même nom les auteurs envisagent des états différents. C'est ainsi que la sensibilisation est tour à tour assimilée ou au contraire séparée des états d'intolérance, d'allergie, d'anaphylaxie ou d'immunité ; de plus, on ne connaît pas leur mode d'action. Il n'est donc pas superflu d'essayer de définir ce que nous entendons par état de sensibilisation, avant d'envisager son traitement par les diverses méthodes connues et par la substance d'Oriel en particulier.

Une substance introduite dans l'organisme peut se comporter : comme un corps inerte, comme un toxique ou comme un antigène.

Le corps inerte peut être déposé dans les tissus de l'organisme ou peut disparaître progressivement par élimination ou par transformation.

Le toxique est transformé surtout au niveau du foie, soit en aliments utilisables par les cellules, soit en déchets facilement éliminables. Cette transformation ne se fait pas sans entraîner des dégâts cellulaires impor-

tants et les cadavres de cette lutte, toxiques par eux-mêmes, sont libérés dans la circulation générale et susceptibles d'agir comme des antigènes secondaires. Ces antigènes secondaires entraînent l'apparition d'anticorps et ce complexe antigène-anticorps peut créer un état de sensibilisation secondaire, de nature antigénique. C'est le mécanisme de la sensibilisation aux différents corps de la chimie minérale, aux médicaments en particulier. C'est à eux qu'on réserve le terme d'intolérance dont la notion est due à M. Tzanck.

Enfin l'antigène agit directement en provoquant l'apparition d'anticorps, d'où résulte soit l'immunité, qui est un équilibre stable, soit un équilibre instable qui est la sensibilisation.

Ces accidents sont justiciables d'une thérapeutique qui porte le nom de désensibilisation. Il y a deux méthodes de désensibilisation. L'une et l'autre cherchent à empêcher le conflit antigène-anticorps en s'adressant à un de ces deux facteurs et de ce fait, elles peuvent prétendre à la spécificité, c'est la désensibilisation spécifique comme : la méthode de Besredka, la méthode américaine de tests, l'auto-sérothérapie, l'auto-ourotérapie et peut-être la substance d'Oriel.

Mais l'expérience a montré qu'un certain nombre de médicaments introduits dans l'organisme aboutissait aussi à la désensibilisation de l'organisme, c'est la désensibilisation non spécifique, ou anti-anaphylaxie non spécifique ou skeptophylaxie. (Pasteur-Valéry Radot). Ces médicaments agissent comme stabilisateurs des

humeurs de l'organisme. Parmi ces médicaments, Tzanck distingue deux classes :

1° Médicaments qui ont un pouvoir direct en tant que stabilisateurs, ce sont généralement les cristalloïdes comme l'hyposulfite de soude.

2° Des médicaments qui mettent en jeu le pouvoir régulateur naturel de l'organisme ; ils exaltent simplement leur potentiel de vitalité ; c'est la biophylaxie, parmi lesquels on distingue les médicaments suivants : iodure de potassium, les sels d'or, le bismuth, le novarsénobelzol, ou la thérapeutique par choc : peptone, injections de lait, l'auto-hémothérapie, etc...

Donc, d'après ces données, l'emploi de la substance d'Oriel dans le conflit antigène-anticorps devrait être une méthode de désensibilisation spécifique. Mais les résultats positifs obtenus ne sont pas définitifs. Contrairement à ce que pensait Oriel, les injections répétées de substance P, n'entraînent pas une désensibilisation vraie. Son principe équivaut seulement à la méthode américaine des cuti-réactions.

Son principal intérêt serait dans le mécanisme nouveau de sensibilisation qu'elle nous a fait entrevoir par la notion d'antigène secondaire.

Jausion, d'ailleurs, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en rappelant la conception d'Oriel, y voyait une justification de l'auto-ourothérapie. Les deux méthodes sont certainement voisines et il est difficile de prendre partie pour l'une ou pour l'autre.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. Spin..., âgé de 28 ans, entre dans la salle Vidal le 9 février 1935 pour un eczéma, dont le début remonte à sept ou huit ans. A ce moment, il présentait seulement quelques petites lésions sur la face dorsale des mains.

Actuellement, la poussée date d'un mois, s'étend aux bras, au cou et à la face. Le malade semble attribuer l'apparition des poussées à des causes alimentaires (féculents, poisson, charcuterie). On le traite pendant un mois par des pommades à l'ichtyol et cinq séances d'auto-hémothérapie ; il y a un peu d'amélioration. Une cuti-réaction au lait reste négative. Le 28 février, on commence à lui faire sept intra-dermo-réactions avec la substance d'Oriel qui restent toutes négatives.

OBSERVATION II

M. S... André, 28 ans, est entré le 8 février 1935. Il y a un mois, il a eu une gale pour laquelle on lui a prescrit le traitement classique avec la pommade polysulfurée. Depuis vingt jours, apparition d'une dermite généralisée érythémo-squameuse qui a subi une recrudescence du fait de l'application de la pommade grise donnée par un

pharmacien. L'éruption est alors devenue suintante avec œdème surtout marqué à la face. Actuellement, éruption érythémo-squameuse généralisée suintante sur les bras et qui semble avoir été améliorée par l'application d'une pommade à l'oxyde de zinc. En plus, il présente un eczéma des mains depuis deux mois. Il y a amélioration par le traitement habituel.

Le 10 avril, on commence à lui faire des intra-dermo-réacitons avec la substance d'Oriel. On lui en fait sept qui restent toujours négatives.

OBSERVATION III

M. G... Henri est entré le 8 avril 1935 pour un eczéma microbien sur le dos de la main droite datant de cinq ans et évoluant par poussées. Sous l'aisselle gauche, il présente des placards rouges érythémo-vésiculeux et suintants, remontant à huit jours. Sous l'aisselle droite, des placards rouges indurés remontant à plusieurs jours.

Après différents traitements et une culture microbienne, on commence à lui faire des intradermo-réactions à la substance d'Oriel. La première intradermo-réaction est positive, les deuxième, troisième, quatrième, cinquième et sixième sont négatives, les septième et huitième légèrement positives, la neuvième est négative.

OBSERVATION IV

M. G... Louis, 45 ans, mécanicien, est entré le 10 avril 1935 pour un eczéma. Il présente une éruption généralisée d'éléments ortiés survenue il y a quinze jours et

attribuée par le malade à une intoxication par les œufs. Actuellement, le malade se plaint d'un prurit surtout nocturne. Il a des placards érythémateux, composés de petits éléments papulo-vésiculeux, surtout sur les flancs et le dos, avec des lésions de grattage sur les membres supérieurs. Le 15 avril 1935, on lui fait la première intradermo-réaction avec la substance d'Oriel. Les deux premières intradermo-réactions sont légèrement positives, les suivantes sont toujours restées négatives.

OBSERVATION V

M. C... Maurice, 25 ans, est entré le 3 avril 1935. Il présente un prurit généralisé accentué surtout quand le malade a chaud. On trouve en outre un placard irrégulier et déchiqueté, érythémo-squameux. Il présente aussi des troubles intestinaux. Il est traité par l'auto-hémothérapie. On lui a fait 7 intradermo-réactions, avec la substance d'Oriel, toutes ont été positives.

OBSERVATION VI

Mme Du... Célestine, 46 ans. Présente un eczéma lichénifié avec poussées. Après différents traitements, on lui a fait 7 intradermo-réactions avec la substance d'Oriel. Toutes sont restées négatives.

OBSERVATION VII

Mme H... Marguerite, 56 ans. Est entrée le 13 février 1935 pour des lésions prurigineuses suintantes de la face,

évoluant par poussées depuis 2 ans. Actuellement ces lésions atteignent le menton, la région sous-angulo-maxillaire, le pavillon de l'oreille et la nuque. Ce sont des placards rouges, vésiculés avec petits éléments. Après un traitement par l'auto-hémothérapie, on lui fait 7 intradermo-réactions avec la substance d'Oriel. Toutes sont restées négatives.

OBSERVATION VIII

Mme G... Louise, 38 ans. Est entrée le 7 novembre 1934. Arrêt depuis 19 ans d'un eczéma au niveau de deux membres supérieurs. Elle présente depuis 6 mois, un placard à la face externe de la cuisse droite. Depuis trois semaines, extension rapide de la lésion. Après avoir mangé des champignons, la lésion gagne les deux membres supérieurs et la région scapulaire et a tendance à se généraliser vers l'abdomen. La lésion est érythémo-squameuse et très prurigineuse. Elle a tendance à se calmer. On applique divers traitements dont l'auto-hémothérapie. On lui a fait différents tests qui ont été négatifs. Le 10 avril 1935 on commence à lui faire des intradermo-réactions avec la substance d'Oriel. On lui en fait 7. Toutes ont été positives.

OBSERVATION IX

M. Far... Ernest, 20 ans. Est entré le 22 novembre 1934 à la suite d'une tuméfaction pharyngée avec ganglions cervicaux ; fermes, petits, mobiles et indolores. La tuméfaction pharyngée est douloureuse. Aux plis inguinaux on remarque quelques ganglions, petits, durs, roulant sous les doigts. La rate est à peine percevable, et pré-

sente une anémie assez marquée et un B.W. négatif. On lui fait un traitement antisyphilitique, avec du novarsénobenzol. Le 18 décembre 1934 à la suite d'une injection de 0 gr. 75 de novar, on observe un prurit puis une éruption rouge, érythémateuse, bien limitée au niveau des flancs, le prurit s'atténue à la suite de cette éruption. Le 22 décembre 1934, l'éruption a complètement disparu. Le 24 décembre 1934, à la suite d'une injection de 0 gr. 45 de novar, on remarque une rougeur généralisée, avec induration, calmée par l'adrénaline per os. Le 28 décembre 1934 une injection de 0 gr. 30 de novar, provoque une crise nitritoïde avec rougeur, tremblement, angor, sécrétion buccale, langue saburale, pouls 140, céphalée. Une injection d'adrénaline le calme. Le novarsénobenzol est supprimé. On lui fait de la substance Oriel. La première intradermo-réaction était négative, les six suivantes sont positives.

D'après ces observations recueillies dans le service de M. Tzanck à l'Hôpital Broca, on voit que les résultats ne sont pas différents de ceux obtenus en 1930.

La méthode d'extraction de la substance d'Oriel qui a été employée, était celle de Thiers et, pour les expériences de contrôle, était employée la méthode des auteurs lyonnais.

Les résultats de tests, qu'ont subis les malades dont nous rapportons les observations, sont négatifs chez 6 malades atteints d'eczémas, positif chez la malade atteinte d'eczéma généralisé, positif chez le malade atteint de prurit alimentaire et positif chez le malade atteint de crises nitritoïdes.

Ces expériences de contrôle peuvent se résumer par le tableau suivant :

Noms des malades	Maladies	Résultats des intradermo-réactions								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Spin...	Eczéma.	0	0	0	0	0	0	0		
Sn.. André.	Eczéma médic.	0	0	0	0	0	0	0		
G.. Henri.	Eczéma microb.	+	0	0	0	0	0	+	++	0
G... Louis.	Eczéma.	+	+0	0	0	0	0	0	0	0
Col... Maurice.	Prurit alimentaire.	+	++	++	++	++	++	++		
Du... Célestine.	Eczéma lichenifié.	0	0	0	0	0	0	0		
Hach.. Marguer.	Eczéma.	0	0	0	0	0	0	0		
Gon. Louise.	Eczéma généralisé.	+	++	++	++	++	+	++	++	+
Far. Ernest.	Crises nitritoides.	0	+	+	+	+	+	+		legr.

CONCLUSIONS

1° L'urine de certains malades renferme une substance précipitable dans certaines conditions par une réaction à l'éther. Elle porte le nom de substance P ou protéose d'Oriel, ou substance d'Oriel, du nom de l'auteur anglais qui l'a le premier isolée.

2° Cette substance présenterait selon certains auteurs des propriétés spécifiques. C'est ainsi qu'au contact des sujets « allergiques », elle donnerait lieu à une cuti-réaction positive, uniquement chez les sujets dont elle provient. Ces propriétés seraient donc susceptibles d'être utilisées pour le diagnostic et comme thérapeutique.

3° En réalité cette substance d'Oriel peut faire défaut malgré l'existence des maladies allergiques.

De plus on peut observer des réactions positives chez certains sujets alors que la substance d'Oriel provient d'autres individus.

4° Dans ces conditions, les réactions cutanées, intradermo et cuti-réactions ne sont que des témoins infidèles de sa spécificité d'une part et de la nature allergique des accidents en cause, d'autre part.

5° Les expériences de contrôle qu'ont porté sur les 9 malades atteints d'affections allergiques et dont nous apportons les observations ont abouti à des résultats les plus inconstants et qui semblent enlever à la substance d'Oriel toute la valeur pratique que lui ont donné les auteurs lyonnais.

6° Les résultats thérapeutiques nous ont semblé tout aussi incertains ; ils sont inconstants, se produisent dans des délais très variables selon les sujets, ils sont comparable à ce que donne toute thérapeutique protéinique.

Vu : *Le Président de Thèse,*

GOUGEROT

Vu : *Le Doyen,*

ROUSSY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Université de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I) — ETRANGERES

- G. H. ORIEL et H. V. BARBER. — Proteose in urine excreted in anaphylactic and allergic conditions (*Lancet* 2 : 231-237, 2 août 1930).
- G. H. ORIEL. — Some observations on pathogenesis of eczema internal origin and other allergic disease. (*Proc. Roy. soc. med.*, 24 : 55-64 juillet 1931).
- W. DARLEY et R. WHITEHEAD. — Studies on urinary proteose ; skin reactions and therapeutic response to injections (*Proc. soc. exper. biol. et med.* 28 ; 668-669 mars 1931).
- W. DARLEY et R. WHITEHEAD. — Proteose obtained from urine of allergic patient (*Colorado med.* 28 ; 293-296, juillet 1931).
- R. L. H. MINCHIN. — Significance of urinary « proteose » in idiopathic epilepsy (*Brit. M. J.* 2 ; 97-98, 16 juillet 1932).
- L. MILLS et G. MARTY. — Urinary proteose in ocular allergy (*Tr. sect. ophth.*, A.M.A. 1932).
- R. M. MURRAY LYON, H.G. PERCIVAL et C. P. STEWART. — Note on urinary proteose (*Brit. M.J.I* : 136-138, 23 janvier 1932).

- W. DARLEY et R. W. WHITEHEAD. — Studies on urinary proteose ; skin reactions and therapeutic applications in hay fevr (*Ann. Int. Med.*, 6 ; 389-399, sept. 1932).
- J. FREEMAN. — Specificity of proteose intradermal reactions (*Lancet* I. 561-564, 12 mars 1932).
- W. STORN van LECUWEN, J. VAN NIEKERK. — Ueber sensibilisierung gegen Produkte des eigenen Körpers (Ztrehr. f. Immunitätsforsch s. expe. Therap. 76-479-484 1932).
- R. S. STEEL. — Specificity of urinary proteose (*M. J. Australia* 2 : 800-803, 31 déc. 1932).
- A. TRASOFF et D. R. MERAUZE. — Urinary proteoses in bronchial asthma ; clinical study. (*J. Allergy* 4 : 136-140, janv. 1933).
- L. TUFT et M. BRODSKY. — Urinary proteose in allergic conditions (*J. Allergy* 4 534-538, sept. 1933).
- W. T. VAUGHAN. — So-called urinary proteose in individuals allergic to ragweed (*J. Allergy* 4 : 385-388, juillet 1933).
- R.S.B. PEARSON. — Investigations on skin reactions of asthmatics (*Guy's Hosp. Rep.* 83 ; 86-101, janv. 1933).
- G.H. ORIEL. — Further observations on biochemistry of asthmatic conditions with special reference to urinary « proteose » (*Lancet* 2 : 406-416, 19 août 1933).
- F.J. EICKENLAN. — Urinary proteose in dermatoses (*Arch. dermat. et syph.* 27 : 316-325, fév. 1933).
- F.E. CORMIA. — Urinary proteose ; allergic dermatoses and eczema-asthma, hay fever complex (*Arch. dermat. et syphyl.* 27 : 745-750, Mai 1933).
- J.H. BLACK et B.S. SHELMIRE. — Urinary proteose in allergy (*J. Allergy* 5 : 373-382 mai 1934).

- N. BURGESS. — Experiences with proteose in treatment of disease of skin (*Brit. M.J.* I. 914-916, 27 mai 1933).
- P. FARAGO. — Diagnostci and therapeutic experiment with urinary in allergic patiens (*Orvosi hetil.* 75 : 289-290, 31 mars 1934).
- P.G. SCHUBE. — Use of. autogenous urinary proteose in allergic condition (*New England J. med.* 210 : 682-683, 29 mars 1934).
- G.H. ORIEL. — Quelques facteurs chimiques de l'allergie en général et de l'asthme en particulier (Premier Congrès International de l'Asthme, le Mont-Dore 1932, p. 409).

2) FRANÇAISES

- GOUGEROT. — Dermatoses auto-anaphylactique (autotoxide, erythémo-pigmentaires fixes) (*Journal médical français*, mai 1930).
- J. GATE, H. THIERS, P. CUILLERET et J. CHARPY. — Note préliminaire sur l'emploi thérapeutique de la protéose d'Oriel en dermatologie (*Bull. soc. franç. de dermat. et de syph.* (Réunion dermat. Lyon) 40 ; 1228-1233, juillet 1933).
- H. JAUSION. — A propos de l'élimination dans l'urine des migraineux de principes hypophysaires et de la substance P. d'Oriel, l'intérêt de l'auto-ourothérapie (*Bull. et Man. Soc. med. des hôp. de Paris*, 49 : 1622-1624, 25 déc. 1933).
- P. SAVY, H. THIERS et WEIGERT. — Déséquilibre neuro-végétatif avec dermographisme, troubles vaso-moteurs des extrémités et crises d'asthme traité et amélioré par injections de la protéose d'Oriel (*Lyon med.* 152 : 692-696, 17 déc. 1933).

- H. THIERS. — Technique modifiée d'extraction de la protéose d'Oriel (*Bull. soc. franç. de dermat. et syph.* (Réunion dermat. Lyon) 40, janvier 1933).
- GOUGEROT. — Nouveaux cas d'autoxinides érythémopigmentées fixes (*Soc. dermat.* 14 déc. 1933).
- J. GATE, H. THIERS et CUILLERET. — Nouvelles observations sur l'emploi de la substance d'Oriel en dermatologie. (*Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.* (Réunion dermat. Lyon) 41 : 376-380, mars 1934).
- P. SAVY et H. THIERS. — La substance d'Oriel dans le traitement des états allergiques (*Presse Méd.* N° 90, 10 fév. 1934).
- H. THIERS. — Méthode permettant d'extraire des urines un corps jouissant des propriétés biologiques de la substance P. d'Oriel (*Soc. biol. Lyon*, 19 nov. 1934).
- J. CHARPY. — La substance d'Oriel dans les états allergiques (*Thèse de Lyon*, 1934).
- J. CHARPY. — Un nouveau procédé de traitement et d'étude des états de sensibilisation, (*La Bourgogne médicale*, N° 2, février 1935).
- Clément SIMON. — Sur la substance d'Oriel (*Le Bull. Méd.*, N° 7, 16 févr. 1935).
- Mlle DEVILLERS. — Extraction de la substance d'Oriel (*Soc. méd. chir. des hôp. libres*. Séance du 6 mars 1935, in *Arch. Hospitalières*, n° 4, avril 1935).
- J. GATE, H. THIERS et GUILLERET. — La substance d'Oriel en dermatologie (*Gaz. méd. de France et des pays de langue française*, 15 déc. 1935).
- LEVRAT. — Maladies allergiques et thérapeutiques par la substance d'Oriel (*Sté de méd. chir. et pharm. de Toulouse in Toulouse médical*, 15 Décemb. 1935).

- M. RENAUD. — Substance d'Oriel et sensibilisation (*Revue critique de patho. et thérap.*, N° 1, avril-mai 1935).
- J. ROYER. — La substance d'Oriel en dermatologie (*Thèse de Paris*, 1935).
- SABY et RAYMOND. — La substance d'Oriel, sa place parmi les méthodes de sensibilisation (*Arc. de Méd. et de Pharm. militaires*, Octobre 1935).
- P. SAVY et H. THIERS. — Allergie digestive et substance d'Oriel (*Rev. méd. chir. des maladies du foie*, n° 1, janvier-février 1935).
- SAVY et THIERS. — La substance d'Oriel qu'il considère comme une protéose (*Les Nouvelles Thérapeutiques*, 1. Avril 1935).
- Clément SIMON. — Remarques sur la substance d'Oriel et sur ses rapports avec l'Homéopathie (*Soc. méd. chir. des hôp. libres., Arch. Hospital* n° 4, Avril 1935).
- TZANCK. — In discussion sur les tests d'intolérances (*Bull. Soc. Fr. de dermat. et syph.* 1935, janvier).
- ZORN et A. LABOURGADE. — A propos de la substance d'Oriel (*Réun. derm. de Strasbourg, in Strasbourg med.* N° 3, 25 janvier 1936).

